



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Comunicado de la FDA sobre la Seguridad de los Medicamentos

Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: FDA advierte que el medicamento antipirético y analgésico acetaminofén (paracetamol) puede causar reacciones poco comunes pero serias en la piel

Anuncio de seguridad

El primero de agosto, 2013, La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), informó al público que se ha asociado al acetaminofén (paracetamol) con el riesgo a reacciones poco comunes pero serias en la piel. Estas reacciones en la piel, conocidas como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés), pueden ocasionar la muerte. El acetaminofén es un ingrediente activo común para tratar el dolor y bajar la fiebre; es parte de muchos productos de venta libre y con receta.

El enrojecimiento de la piel, ronchas, ampollas y separación de la capa superior de la piel puede ocurrir con el uso de productos que contienen acetaminofén. Estas reacciones pueden ocurrir con el primer uso de acetaminofén o en algún momento en que se esté tomando. Otros medicamentos usados para tratar la fiebre y dolores en el cuerpo (por ejemplo medicamentos antiinflamatorios sin esteroides o NSAIDS por sus siglas en inglés, como ibuprofeno y naproxeno) también conllevan el riesgo de causar serias reacciones en la piel, lo cual ya figura en la sección de advertencias en la etiqueta del medicamento.

Todo el que tenga ronchas o una reacción en la piel mientras usa acetaminofén u otro analgésico/antipirético debe dejar de tomar el medicamento y buscar atención médica inmediatamente. Todo el que haya tenido una reacción severa en la piel con acetaminofén no debe volver a usar el medicamento y debe consultar con su profesional de salud sobre analgésicos y antipiréticos alternativos.

Los profesionales de salud deben estar al tanto de este riesgo poco común y considerar al acetaminofén, junto con otros medicamentos que ya se sabe que están asociados con este riesgo, al evaluar a los pacientes con reacciones en la piel potencialmente originadas por el uso de un medicamento.

Esta nueva información es resultado del análisis de la FDA de la base de datos del Sistema de Reportaje de Eventos Adversos (AERS por sus siglas en inglés) y la literatura médica¹⁻²⁰ para evaluar casos de serias reacciones en la piel asociadas con acetaminofén (ver Resumen de datos). Es difícil determinar la frecuencia en que ocurren serias reacciones en la piel con acetaminofén, debido a que es un medicamento de uso muy difundido, las diferencias de uso según las personas (por ejemplo, uso ocasional v. uso a largo plazo) y el extenso periodo de tiempo que el medicamento ha estado en el mercado; sin embargo, lo más probable es que estos sucesos (SJS, TEN y AGEP) ocurran con poca frecuencia.

La FDA requerirá que se añada una advertencia a las etiquetas de productos de venta con receta que contienen acetaminofén para que mencionen el riesgo de serias reacciones en la piel. La FDA también requerirá que los productores añadan una advertencia sobre serias reacciones en la piel a los productos de venta libre que contienen acetaminofén y que se comercializan bajo una nueva aplicación del medicamento. Además, alentará a los productores de medicamentos que se comercializan como productos de venta libre a que hagan lo mismo.

La FDA ha preparado una lista de preguntas y respuestas para brindar más información sobre este tema de seguridad.

Datos sobre el acetaminofén

- Es de uso muy difundido en productos de venta de venta libre y con receta médica para aliviar el dolor y bajar la fiebre.
- Está disponible en productos como el único ingrediente activo y en productos que combinan medicamentos en dosis fijas (por ejemplo, una combinación de dos o más ingredientes en un producto único)

Información adicional para pacientes y consumidores

- El acetaminofén está disponible en productos como el único ingrediente activo y también combinado con otros medicamentos en productos utilizados para tratar resfriados, gripes, alergias, dolor e insomnio.
- El acetaminofén es un ingrediente en muchos medicamentos de venta libre o con receta. En los medicamentos de venta libre, la palabra acetaminofén figura en la parte delantera del paquete y en la etiqueta de Datos del medicamento, en la sección de Ingredientes activos. En los medicamentos de venta con receta, la etiqueta puede decir acetaminofén o puede tener una abreviatura como “APAP”, “acet”, “acetamin” o “acetaminoph”. Si no está seguro de si su medicamento contiene acetaminofén, pídale información adicional al farmacéutico o a su profesional de la salud.
- El acetaminofén puede causar serias reacciones en la piel, pero estas son muy poco comunes. Los síntomas incluyen enrojecimiento de la piel, ronchas, ampollas y separación de la capa superior de la piel y las capas inferiores.
- Estas serias reacciones en la piel pueden ocurrir incluso si en el pasado ha tomado acetaminofén sin problemas.
- Si tiene una reacción en la piel o le salen ronchas mientras usa un medicamento que contiene acetaminofén, deje de tomar el medicamento y busque atención médica inmediata. Un profesional de la salud lo evaluará para determinar si se trata de una seria reacción en la piel.
- Si ha tenido una seria reacción en la piel con acetaminofén, no vuelva a tomar ningún producto que lo contenga. Hacerlo podría causar que tenga otra seria reacción en la piel.
- Consulte con su profesional de la salud si tiene preguntas o inquietudes sobre el acetaminofén u otros analgésicos/antipiréticos.
- Otros medicamentos que se usan para bajar la fiebre y aliviar dolores de cuerpo (por ejemplo medicamentos antiinflamatorios sin esteroides o NSAIDS por sus siglas en inglés, como ibuprofeno o naproxeno), también conllevan el riesgo de causar serias reacciones en la piel.

Sin embargo, si ha tenido una seria reacción en la piel con acetaminofén, eso no significa que también tendrá una reacción con otros medicamentos para aliviar el dolor o bajar la fiebre.

- Reporte cualquier efecto secundario que tenga con acetaminofén al programa MedWatch de la FDA usando la información en la sección “Contáctenos” en la parte inferior de la página.

Información adicional para profesionales de la salud

- Muy rara vez, el acetaminofén puede causar serias reacciones en la piel, potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP).
- La evidencia que apoya la causalidad proviene principalmente de un número reducido de casos publicados en la literatura médica en los que los pacientes volvieron a tomar acetaminofén y la seria reacción en la piel volvió a aparecer.¹⁻³ Otros datos incluyen informes de la base de datos del Sistema de Reportaje de Eventos (AERS) de la FDA y estudios con casos de control (ver Resumen de Datos).²¹⁻²⁶
- Informe a los pacientes acerca de los indicios de serias reacciones de la piel y que debe discontinuarse el uso del acetaminofén apenas se presente el primer indicio de ronchas u otra señal de hipersensibilidad.
- Informe a los pacientes de que el acetaminofén puede ser un ingrediente en productos de venta libre y en medicamentos de venta bajo receta, combinado con otros medicamentos en dosis fijas, entre ellos los que se usan para tratar el resfrío, tos, alergias, dolor e insomnio.
- Otros medicamentos que se usan para bajar la fiebre y aliviar dolores de cuerpo (como NSAIDS) también tienen el potencial de causar serias reacciones en la piel. Sin embargo, no parece haber trans-sensibilidad entre el acetaminofén y otros medicamentos para aliviar el dolor o bajar la fiebre.
- Reporte cualquier suceso adverso asociado con acetaminofén al programa MedWatch de la FDA usando la información en la sección “Contáctenos” en la parte inferior de la página.

Resumen de datos

La FDA analizó la base de datos del Sistema de Reportaje de Reportaje de Eventos Adversos (AERS) y la literatura médica en busca de una asociación entre el acetaminofén y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP). La evidencia que indica causalidad entre el acetaminofén y las serias reacciones en la piel viene de un pequeño número de casos publicados en los que los pacientes recibieron nuevamente acetaminofén y ocurrió una recurrencia de la seria reacción en la piel.¹⁻³

- En un caso, se trató a una niña de 7 años con fiebre y dolor de garganta con 3 dosis de acetaminofén (10 mg/kg) y 12 horas más tarde tenía ronchas eritematosas en la zona de los glúteos y las piernas. Su condición empeoró y fue hospitalizada. La biopsia de piel fue compatible con TEN. Seis meses más tarde, un alergista cuestionó el diagnóstico de TEN debido a acetaminofén y le volvió a dar acetaminofén de 250 mg. No se usó ningún otro medicamento. Treinta minutos más tarde, la paciente presentó urticaria difusa y eritema y fue hospitalizada nuevamente.¹

- En otro caso, un niño de 11 años fue hospitalizado por SJS. Había tomado acetaminofén para un resfrío y al ser examinado por el médico, presentaba malestar, fiebre y máculas eritematosas que se volvieron lesiones hemorrágicas erosivas. Los exámenes de laboratorio incluyeron una biopsia que resultó compatible con SJS. Posteriormente, una prueba con acetaminofén oral (los médicos no sabían que la reacción original estaba asociada con acetaminofén) tuvo como resultado eritema multiforme, diagnosticado clínicamente con una biopsia compatible.²
- En un tercer caso, un anciano de 83 años tomó acetaminofén y varios otros medicamentos a causa de su operación de remplazo de cadera. Fue hospitalizado con ronchas eritematosas con cientos de pústulas pequeñas, no foliculares; la biopsia mostró pústulas subcorneales, espongiosis, edema papilar e infiltrado perivascular consistente con AGEP. Se eliminaron todos los medicamentos, lo que detuvo la erupción y produjo una descamación generalizada. Pruebas de parches cutáneos con acetaminofén solo produjeron pústulas subcorneales. Tuvo una recurrencia de AGEP con la subsecuente administración de propacetamol intravenoso, un promedicamento de acetaminofén.³

Además de los tres casos positivos en que se volvió a administrar el medicamento, la literatura médica contiene varios casos de SJS, TEN y AGEP (3, 17 y 6 casos, respectivamente) en los que el único medicamento administrado antes de la reacción fue acetaminofén, o se demostró la hipersensibilidad al acetaminofén con pruebas dérmicas o de otras maneras.¹⁻²⁰ No se reportó en la literatura de ninguna muerte, pero la mayoría de los casos requirieron hospitalización. Todos los casos se resolvieron cuando se discontinuó el medicamento.

Una búsqueda en AERS de 1969 al 2012 identificó 91 casos de SJS/TEN y 16 casos de AGEP, que resultaron en 67 hospitalizaciones y 12 muertes. En la mayoría de los casos se trataba de productos con acetaminofén como ingrediente único. En un pequeño número de casos se trató de productos con acetaminofén inyectable o productos que combinaban acetaminofén oral con un opiáceo en dosis fijas. Las indicaciones para el uso de acetaminofén variaban según el propósito de tratar fiebre o dolor, y en la mayoría de las dosis reportadas se siguieron las recomendaciones de dosis en la etiqueta.

De los 91 casos de SJS/TEN, 6 fueron categorizados como casos probablemente asociados con acetaminofén, y el resto fue categorizado como casos posiblemente asociados con acetaminofén. De los 16 casos de AGEP, 1 se consideró como probablemente asociado con acetaminofén y se categorizó el resto como casos posiblemente asociados con acetaminofén. En estos 7 casos probables se confirmó el diagnóstico de SJS/TEN o AGEP por medio de análisis dermatológicos y/o histológicos temporalmente asociados con acetaminofén; no se administraron medicamentos que pudieran causar resultados confusos las dos semanas previas a los sucesos. El inicio del suceso, marcado por el surgimiento de indicios y síntomas cutáneos, ocurrió menos de 24 horas hasta 8 días después de empezar a administrar el acetaminofén. Entre estos casos probables, seis fueron hospitalizados y uno murió.

El análisis por la FDA de cinco estudios con casos de control de SJS/TEN y un caso de AGEP, indicó que los riesgos de SJS/TEN aumentan con el uso de acetaminofén y en general fueron independientes de los efectos de otros medicamentos.²¹⁻²⁶ Sin embargo, ninguno de los casos de control, salvo dos, mencionaron la posible presencia de *sensibilidad protopática*, lo cual en este

contexto se refiere al falso aumento en el riesgo de SJS/TEN atribuible a acetaminofén, debido a su uso para bajar la fiebre, un síntoma prodrómico de SJS/TEN. En uno de los dos estudios en que se controló la posibilidad de confusión por sensibilidad protopática al limitar la exposición al acetaminofén al periodo anterior al periodo prodrómico, persistió una relación considerable entre el acetaminofén y SJS/TEN.²⁶

Referencias

1. Halevi A, Ben-Amitai D, Garty BZ. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann Pharmacother* 2000;34:32-4.
2. Trujillo C, Gago C, Ramos S. Stevens-Johnson syndrome after acetaminophen ingestion, confirmed by challenge test in an eleven-year-old patient. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:99-100.
3. Leger F, Machet L, Jan V, Machet C, Lorette G, Vaillant L. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with paracetamol. *Acta Derm Venereol* 1998;78:222-3.
4. Bygum A, Gregersen JW, Buus SK. Acetaminophen-induced toxic epidermal necrolysis in a child. *Pediatr Dermatol* 2004;21:236-8.
5. Bouziri A, Khaldi A, Hamdi A, Borgi A, Ghorbel S, Kharfi M, et al. Toxic epidermal necrolysis complicated by small bowel intussusception: a case report. *J Pediatr Surg* 2011;46:e9-11.
6. Reese D, Henning JS, Rockers K, Ladd D, Gilson R. Cyclosporine for SJS/TEN: a case series and review of the literature. *Cutis* 2011;87:24-9.
7. Dragojevic-Simic V, Vukovic J, Kovacevic A. Paracetamol-induced toxic epidermal necrolysis in adult: clinical pharmacology unit case report. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. Volume 105(Supplement 1):98.
8. Verneuil L, Ratajczak P, Allabert C, Leboeuf C, Comoz F, Janin A, et al. Endothelial cell apoptosis in severe drug-induced bullous eruptions. *Br J Dermatol* 2009;161:1371-5.
9. Yamane Y, Aihara M, Tatewaki S, Matsukura S, Kanbara T, Yamakawa Y, et al. Analysis of treatments and deceased cases of severe adverse drug reactions--analysis of 46 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arerugi* 2009;58:537-47.
10. Pyo KS, Heung YD, Jung KS, Hyeong CS, Soo CN. A case of toxic epidermal necrolysis (TEN) induced by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Emergency Medical Center. *Toxicology Letters* 2008;180(Supplement 5):S140.
11. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, Lee JB, Kim SJ, Won YH, et al. Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2008;217:254-9.
12. Gerdtts B, Vloemans AF, Kreis RW. Toxic epidermal necrolysis: 15 years' experience in a Dutch burns centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:781-8.
13. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32.
14. Takeuchi Y, Katagiri K, Hatano Y, Fujiwara S. A case of toxic epidermal necrolysis due to acetaminophen. *Sainichi Hifu* 2004;56:1-10.
15. Khare KC, Khare S, Mathew G. Stevens Johnson syndrome with keratitis following paracetamol injection. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1997;63:209.

16. Szepietowski J, Wasik F, Szybejko-Machaj G, Maj J. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with cyclosporin: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997;9:169-72.
17. Sezer E, Sezer T, Koseoglu D, Filiz NO. Acute generalized exanthematous pustulosis in a child. *Pediatr Dermatol* 2007;24:93-5.
18. Wohl Y, Goldberg I, Sharazi I, Brenner S. A case of paracetamol-induced acute generalized exanthematous pustulosis in a pregnant woman localized in the neck region. *Skinmed* 2004;3:47-9.
19. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003;139:1181-3.
20. De Coninck AL, Van Strubarq AS, Pipeleers-Marichal MA, Huyghens LP, Suys ET, Roseeuw DI. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by paracetamol. A case with severe hemodynamic disturbances. *Dermatology* 1996;193:338-41.
21. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
22. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
23. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
24. Gau SS, Chao PF, Lin YJ, Chang CJ, Gau CS. The association between carbamazepine and valproate and adverse cutaneous drug reactions in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:509-17.
25. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:60-8.
26. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. *Pediatrics* 2009;123:e297-304.

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en druginfo@fda.hhs.gov.

Información relacionada (en inglés)

- [Questions and Answers: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen](#)
- [FDA Warns of Rare Acetaminophen Risk](#)
- [View and Print: FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen \(PDF - 130KB\)](#)
- [FDA Drug Safety Podcast: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen](#)

Contáctenos

Para informar de un problema serio

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

Correo normal: Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

Enviar por correo a: MedWatch 5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857